



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : <b>A61K 47/48</b>	<b>A3</b>	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 97/03700</b> (43) Date de publication internationale: 6 février 1997 (06.02.97)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/01141</p> <p>(22) Date de dépôt international: 19 juillet 1996 (19.07.96)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 95/08723 19 juillet 1995 (19.07.95) FR</p> <p>(71) Déposants (pour tous les Etats désignés sauf US): INSTITUT PASTEUR DE LYON [FR/FR]; Avenue Tony-Garnier, F-69007 Lyon (FR). PARTEUROP DEVELOPPEMENT [FR/FR]; 32, avenue Félix-Faure, F-69007 Lyon (FR).</p> <p>(72) Inventeur; et (75) Inventeur/Déposant (US seulement): LORTAT-JACOB, Hugues [FR/FR]; 9, rue Thévenet, F-69004 Lyon (FR).</p> <p>(74) Mandataire: TONNELIER, Jean-Claude; Nony &amp; Associés, 29, rue Cambacérès, F-75008 Paris (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p><b>Publiée</b> <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avec revendications modifiées</i></p> <p>(88) Date de publication du rapport de recherche internationale: 20 mars 1997 (20.03.97)</p> <p>Date de publication des revendications modifiées: 9 mai 1997 (09.05.97)</p>
<p>(54) Title: GAMMA-INTERFERON ACTIVITY MODULATING AGENT</p> <p>(54) Titre: AGENT MODULATEUR DE L'ACTIVITE DE L'INTERFERON-GAMMA</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The use of a modulating agent including a grouping of formula A-X-B for preparing a <math>\gamma</math>-interferon activity modulating drug is disclosed. In said formula, each of A and B is independently an oligosaccharide group with a sufficient anionic charge such that said oligosaccharide group has an affinity for a portion of the human <math>\gamma</math>-interferon C-terminal containing peptide sequence 125-131, and X is a spacer arm long enough to enable each of groups A and B to bind to one of said <math>\gamma</math>-interferon homodimer C-terminal peptide sequences. Said modulating agent is particularly useful for delaying the decomposition of <math>\gamma</math>-interferon, promoting the activation thereof and enabling it to have systemic and not just local activity. Said agent is also useful for modifying or inhibiting the local action of endogenous <math>\gamma</math>-interferon.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>Utilisation, dans la préparation d'un médicament modulateur de l'activité de l'interféron-<math>\gamma</math>, d'un agent modulateur comprenant un groupement de formule A-X-B, dans laquelle A et B représentent indépendamment un groupe oligosaccharidique portant une charge anionique suffisante pour conférer audit groupe oligosaccharidique une affinité pour une partie de l'extrémité C-terminale de l'interféron-<math>\gamma</math> humain contenant la séquence peptidique 125-131, et X est un bras espaceur de longueur suffisante pour permettre aux groupes A et B de se lier chacun à l'une desdites séquences peptidiques des extrémités C-terminales d'un homodimère d'interféron-<math>\gamma</math>. Cet agent modulateur permet notamment de retarder la dégradation de l'interféron-<math>\gamma</math>, de favoriser son activation, de permettre son action par voie générale et non simplement locale. Il permet également de modifier ou d'inhiber l'action locale de l'interféron-<math>\gamma</math> endogène.</p>		

BEST AVAILABLE COPY

### UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

## REVENDEICATIONS MODIFIEES

10/518177

[reçues par le Bureau international le 7 avril 1997 (07.04.97);

revendications 1-16 remplacées par les revendications 1-18

modifiées (2 pages)]

DT01 Rec'd PCT/PTO 15 DEC 2004

1. Utilisation comme ingrédient actif dans la préparation d'un médicament modulateur de l'activité de l'interféron- $\gamma$ , d'un agent modulateur comprenant un groupement de formule A-X-B, dans laquelle A et B représentent indépendamment un groupe oligosaccharidique portant une charge anionique suffisante pour conférer audit groupe oligosaccharidique une affinité pour une partie de l'extrémité C-terminale de l'interféron- $\gamma$  humain contenant la séquence peptidique 125-131, et X est un bras espaceur de longueur suffisante pour permettre aux groupes A et B de se lier chacun à l'une desdites séquences peptidiques des extrémités C-terminales d'un homodimère d'interféron- $\gamma$ .

2. Utilisation d'un composé comprenant un groupement répondant à la formule A-X-B, dans laquelle A et B représentent indépendamment un groupe oligosaccharidique portant une charge anionique suffisante pour conférer audit groupe oligosaccharidique une affinité pour une partie de l'extrémité C-terminale de l'interféron- $\gamma$  humain contenant la séquence peptidique 125-131, et X est un bras espaceur de longueur suffisante pour permettre aux groupes A et B de se lier par affinité chacun à l'une des extrémités C-terminale d'un homodimère d'interféron- $\gamma$ ,

comme ingrédient actif dans la préparation d'un médicament destiné :

- à faciliter le transport de l'interféron- $\gamma$  dans la circulation générale et dans les tissus,
- à augmenter la durée de demi-vie de l'interféron- $\gamma$  dans l'organisme,
- à éviter ou retarder la dégradation de l'interféron- $\gamma$ ,
- et/ou à favoriser l'activation de l'interféron- $\gamma$ .

3. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que lesdits groupes oligosaccharidiques A et B contiennent de 6 à 14, et en particulier de 6 à 10 motifs saccharidiques.

4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que ledit groupe oligosaccharidique porte des groupements sulfate et/ou phosphate.

5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que ledit groupe oligosaccharidique contient des motifs dérivés d'une osamine N-sulfatée.

6. Utilisation selon la revendication 5, caractérisée par le fait que ledit groupe oligosaccharidique contient en alternance des motifs dérivés de ladite osamine et des motifs dérivés d'un acide uronique éventuellement sulfaté.

7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que lesdits groupes oligosaccharidiques sont des fragments de dépolymérisation pouvant être obtenus par l'action de l'héparitinase sur l'héparane-sulfate.

5 8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que ledit bras espaceur est un polymère contenant des groupements anioniques.

9. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée par le fait que lesdits groupements anioniques sont choisis parmi les groupements sulfate, phosphate et carboxyliques.

10 10. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que ledit bras espaceur est dérivé d'un polyoside, d'un polyglycol, d'un poly(acide glycolique) ou d'un poly(acide lactique).

15 11. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que ledit bras espaceur est dérivé d'un polyoside choisi parmi le polydextran, la cellulose, l'amidon, le carraghénane, le fucoïdan et un glycosaminoglycane, et leurs dérivés.

12. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que ledit bras espaceur est un fragment de dépolymérisation pouvant être obtenu par l'action de l'héparinase sur l'héparane-sulfate.

20 13. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée par le fait que ledit composé est un polymère biocompatible contenant des groupements anioniques en quantité suffisante au moins sur deux sites correspondant à A et B tels que définis dans la revendication 1.

14. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée par le fait que ledit composé est un dextran sulfate ou le fucoïdan.

25 15. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que ledit médicament est exempt d'interféron- $\gamma$ .

16. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisée par le fait que ledit médicament contient de l'interféron- $\gamma$ .

30 17. Médicament à base d'interféron- $\gamma$ , caractérisé par le fait qu'il contient un composé comprenant un groupement de formule A-X-B tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 14.

18. Médicament selon la revendication précédente, caractérisée par le fait qu'il contient environ une mole dudit composé pour deux moles d'interféron- $\gamma$ .

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
FR 96/ 01141

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1 ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
- 2 ☒ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
Owing to the large number of compounds covered by the wording of the claims, the search was based on the basic concept of the application and on the compounds mentioned in the examples given in the description.
- 3 ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der le Internationale No  
PO 96/01141

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 6 A61K47/48

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	FEBS LETT, LE11 MARS 1991, VOL. 280, NO. 1, PAGE(S) 152-4, XP002001351 LORTAT-JACOB H ET AL: "Interferon-gamma binds to heparan sulfate by a cluster of amino acids located in the C-terminal part of the molecule." cité dans la demande voir abrégé * paragraphe Materials and methods * * paragraphe Discussion * --- -/--	1-16

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☐ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- \* "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \* "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \* "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \* "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \* "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \* "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \* "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \* "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \* "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

27 Janvier 1997

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

07.02.97

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Dullaart, A

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De: le Internationale No

PCT/SP 96/01141

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>EUROPEAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY, VOL. 25, NO. 3, PAGE(S) 688-692, Mars 1995, XP000568802 DAUEBENER W ET AL: "Heparin inhibits the antiparasitic and immune modulatory effects of human recombinant interferon-gamma" voir abrégé * paragraphe discussion *</p>	1-16
Y	<p>--- C R ACAD SCI III, 1990, VOL. 311, NO. 4, PAGE(S) 143-7, FRANCE, XP002001352 LORTAT-JACOB H ET AL: "Matrice conjonctive et localisation d'un signal biologique: mise en evidence d'un recepteur matriciel pour l'interferon-gamma dans les membranes basale" cité dans la demande * paragraphe Matériel et méthodes * * paragraphe Résultats/Discussion *</p>	1-16
Y	<p>--- BIOCHIM BIOPHYS ACTA, 15-9-1992, VOL. 1117, NO. 2, PAGE(S) 126-30, NL, XP000568807 LORTAT-JACOB H ET AL: "Binding of interferon-gamma to heparan sulfate is restricted to the heparin-like domains and involves carboxylic--but not N-sulfated--groups." cité dans la demande voir abrégé * paragraphe Results *</p>	1-16
Y	<p>--- J CLIN INVEST, MARS 1991, VOL. 87, NO. 3, PAGE(S) 878-83, US, XP000568805 LORTAT-JACOB H ET AL: "High-affinity binding of interferon-gamma to a basement membrane complex (matrigel)." cité dans la demande voir abrégé * paragraphe Results * * paragraphe Discussion *</p>	1-16
P,X	<p>--- BIOCHEM J, SEP 1 1995, VOL. 310, NO. PT 2, PAGE(S) 497-505, ENGLAND, XP000568803 LORTAT-JACOB H ET AL: "Molecular organization of the interferon gamma-binding domain in heparan sulphate." voir abrégé * paragraphe Results * voir page 505, colonne de gauche --- -/-</p>	1-16

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De de Internationale No  
P 96/01141

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Argument	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>PATHOL., RES. PRACT., VOL. 190, NO. 9-10, PAGE(S) 920-2, 1994, XP000616388 LORTAT-JACOB, H. ET AL: "Interferon - gamma, an anti-fibrogenic cytokine which binds to heparan sulfate" voir page 921, colonne de gauche</p> <p>---</p>	1-16
X	<p>CELL. MOL. BIOL., VOL. 37, NO. 3, PAGE(S) 253-60, 1991, XP000616389 LORTAT-JACOB, H. ET AL: "Interferon - gamma C-terminal function: new working hypothesis. Heparan sulfate and heparin, new targets for IFN-gamma, protect, relax the cytokine and regulate its activity" cité dans la demande voir page 257</p> <p>---</p>	1-16
P,X	<p>J. IMMUNOL., VOL. 157, NO. 2, PAGE(S) 864-873, 15 Juillet 1996, XP002023901 LIAN, REBECCA H. ET AL: "IFN-.gamma.-induced MHC class II gene expression is suppressed in endothelial cells by dextran sulfate" voir abrégé voir figures</p> <p>---</p>	1-16
P,X	<p>J. BIOL. CHEM., VOL. 271, NO. 27, PAGE(S) 16139-16143, 5 Juillet 1996, XP002023902 LORTAT-JACOB, HUGUES ET AL: "Heparin decreases the blood clearance of interferon -. gamma. and increases its activity by limiting the processing of its carboxyl-terminal sequence" voir paragraphe Results</p> <p>---</p>	1-16
P,X	<p>CLIN. EXP. IMMUNOL., VOL. 104, NO. 1, PAGE(S) 60-5, Avril 1996, XP000616393 RIX, D. A. ET AL: "Role of glycosaminoglycans (GAGs) in regulation of the immunogenicity of human vascular endothelial cells" voir exemples 4,5</p> <p>---</p>	1-16
	<p>---</p> <p>-/--</p>	



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De  de Internationale No  
PCT/ISA 96/01141

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P,X	<p>CYTOKINE, VOL. 8, NO. 7, PAGE(S) 557-566,  Juillet 1996, XP000616381  LORTAT-JACOB, HUGUES ET AL:  "Non-receptor-mediated tissue localization  of human interferon - . gamma.: role of  heparan sulfate /heparin-like molecules"  voir abrégé  voir paragraphe Discussion  -----</p>	1-16

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCOR 96/01141

## Cadre I Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n°  
se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
2. ☒ Les revendications n°  
se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:  
A cause du grand nombre de composés définis par le libellé des revendications, la recherche a été réalisée sur l'idée fondamentale de la demande et les composés mentionnés dans les exemples de la description.
3. ☐ Les revendications n°  
sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

## Cadre II Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort payé, le déposant n'a justifié une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°:
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°:

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der internationale No  
PCT/96/01141

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 6 A61K47/48

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	FEBS LETT, LE11 MARS 1991, VOL. 280, NO. 1, PAGE(S) 152-4, XP002001351 LORTAT-JACOB H ET AL: "Interferon-gamma binds to heparan sulfate by a cluster of amino acids located in the C-terminal part of the molecule." cité dans la demande voir abrégé * paragraphe Materials and methods * * paragraphe Discussion * --- -/--	1-16

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☐ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*&\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

27 Janvier 1997

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

07.02.97

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale:  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Dullaart, A

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De: le Internationale No  
PCT 96/01141

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>EUROPEAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY, VOL. 25, NO. 3, PAGE(S) 688-692, Mars 1995, XP000568802 DAUEBENER W ET AL: "Heparin inhibits the antiparasitic and immune modulatory effects of human recombinant interferon-gamma" voir abrégé * paragraphe discussion *</p>	1-16
Y	<p>C R ACAD SCI III, 1990, VOL. 311, NO. 4, PAGE(S) 143-7, FRANCE, XP002001352 LORTAT-JACOB H ET AL: "Matrice conjonctive et localisation d'un signal biologique: mise en évidence d'un recepteur matriciel pour l'interferon- gamma dans les membranes basale" cité dans la demande * paragraphe Matériel et méthodes * * paragraphe Résultats/Discussion *</p>	1-16
Y	<p>BIOCHIM BIOPHYS ACTA, 15-9-1992, VOL. 1117, NO. 2, PAGE(S) 126-30, NL, XP000568807 LORTAT-JACOB H ET AL: "Binding of interferon-gamma to heparan sulfate is restricted to the heparin-like domains and involves carboxylic--but not N-sulfated--groups." cité dans la demande voir abrégé * paragraphe Results *</p>	1-16
Y	<p>J CLIN INVEST, MARS 1991, VOL. 87, NO. 3, PAGE(S) 878-83, US, XP000568805 LORTAT-JACOB H ET AL: "High-affinity binding of interferon-gamma to a basement membrane complex (matrigel)." cité dans la demande voir abrégé * paragraphe Results * * paragraphe Discussion *</p>	1-16
P,X	<p>BIOCHEM J, SEP 1 1995, VOL. 310, NO. PT 2, PAGE(S) 497-505, ENGLAND, XP000568803 LORTAT-JACOB H ET AL: "Molecular organization of the interferon gamma-binding domain in heparan sulphate." voir abrégé * paragraphe Results * voir page 505, colonne de gauche</p>	1-16

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De de internationale No  
PO 96/01141

## (liste) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

signe	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>PATHOL., RES. PRACT., VOL. 190, NO. 9-10, PAGE(S) 920-2, 1994, XP000616388 LORTAT-JACOB, H. ET AL: "Interferon - gamma, an anti-fibrogenic cytokine which binds to heparan sulfate" voir page 921, colonne de gauche</p> <p>---</p>	1-16
X	<p>CELL. MOL. BIOL., VOL. 37, NO. 3, PAGE(S) 253-60, 1991, XP000616389 LORTAT-JACOB, H. ET AL: "Interferon - gamma C-terminal function: new working hypothesis. Heparan sulfate and heparin, new targets for IFN-gamma, protect, relax the cytokine and regulate its activity" cité dans la demande voir page 257</p> <p>---</p>	1-16
P,X	<p>J. IMMUNOL., VOL. 157, NO. 2, PAGE(S) 864-873, 15 Juillet 1996, XP002023901 LIAN, REBECCA H. ET AL: "IFN-gamma-induced MHC class II gene expression is suppressed in endothelial cells by dextran sulfate" voir abrégé voir figures</p> <p>---</p>	1-16
P,X	<p>J. BIOL. CHEM., VOL. 271, NO. 27, PAGE(S) 16139-16143, 5 Juillet 1996, XP002023902 LORTAT-JACOB, HUGUES ET AL: "Heparin decreases the blood clearance of interferon - gamma. and increases its activity by limiting the processing of its carboxyl-terminal sequence" voir paragraphe Results</p> <p>---</p>	1-16
P,X	<p>CLIN. EXP. IMMUNOL., VOL. 104, NO. 1, PAGE(S) 60-5, Avril 1996, XP000616393 RIX, D. A. ET AL: "Role of glycosaminoglycans (GAGs) in regulation of the immunogenicity of human vascular endothelial cells" voir exemples 4,5</p> <p>---</p>	1-16

-/--

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De le Internationale No  
PCT 96/01141

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P,X	<p>CYTOKINE, VOL. 8, NO. 7, PAGE(S) 557-566,  Juillet 1996, XP000616381  LORTAT-JACOB, HUGUES ET AL:  "Non-receptor-mediated tissue localization  of human interferon -. gamma.: role of  heparan sulfate /heparin-like molecules"  voir abrégé  voir paragraphe Discussion  -----</p>	1-16

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**